

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(54) PLASTER

(11) 1-233212 (A) (43) 19.9.1989 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-58815 (22) 11.3.1988
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD (72) TAKASHI NAKAGAWA(2)
 (51) Int. Cl. A61K9/70, A61L15/03

PURPOSE: To obtain a plaster applicable to skin over a long period without causing rash and having extremely excellent transcutaneous absorbability of a drug, by covering one surface of a substrate with a tacky adhesive layer containing a drug, lecithin and/or sorbitan fatty acid salt and a specific absorbefacient.

CONSTITUTION: The objective plaster can be produced by covering a surface of a substrate with a tacky adhesive layer produced by uniformly dissolving (A) an effective amount of a drug (0.1~40 pts.wt., especially 0.5~10 pts.wt., in the case of non-steroidal anti-inflammatory agent), (B) 0.5~50 pts.wt., especially 1~20 pts.wt., of a lecithin and/or sorbitan fatty acid ester and (C) 0.2~30 pts.wt., especially 0.5~15 pts.wt., of an absorbefacient selected from N-acryl-N-methylglycine, a fatty acid diethanolamide and a fatty acid diethanolamide added with polyoxyethylene into (D) 100 pts.wt., of a tacky adhesive base preferably composed mainly of a copolymer of (i) an alkyl (meth)acrylate having 1~18C alkyl group and (ii) other polar monomers (e.g., vinylpyrrolidone or diacetone acrylamide).

(54) PLASTER AND PRODUCTION THEREOF

(11) 1-233213 (A) (43) 19.9.1989 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-58816 (22) 11.3.1988
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD (72) TAKASHI NAKAGAWA(2)
 (51) Int. Cl. A61K9/70, A61L15/03

PURPOSE: To obtain a plaster applicable to skin over a long period without causing rash and having extremely excellent transcutaneous absorbability of a drug, by covering one surface of a substrate with a tacky adhesive layer containing a drug and a lecithin and/or sorbitan fatty acid salt.

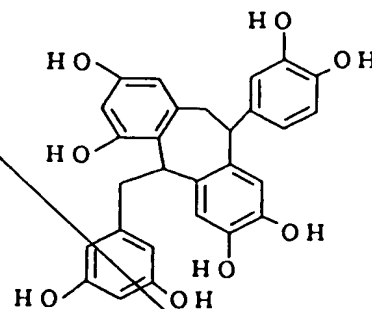
CONSTITUTION: The objective plaster can be produced by mixing (A) an effective amount of a drug (0.5~40 pts.wt., especially 1~25 pts.wt., in the case of non-steroidal anti-inflammatory agent) and (B) 0.5~50 pts.wt., especially 1~20 pts.wt. of a lecithin and/or sorbitan fatty acid ester to (C) 100 pts.wt., of a tacky adhesive base preferably composed mainly of a copolymer of (i) an alkyl (meth)acrylate having 1~18C alkyl group and (ii) other polar monomers (e.g., vinylpyrrolidone), uniformly dissolving the above three components in a solvent, applying the solution to one surface of a substrate and drying the coating layer. The transcutaneous absorbability of the drug can be synergistically improved by adding an absorbefacient such as N-acryl-N-methylglycine to the tacky adhesive layer.

(54) ANTIULCER AGENT

(11) 1-233214 (A) (43) 19.9.1989 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-59092 (22) 12.3.1988
 (71) TAISHO PHARMACEUT CO LTD (72) SHIGERU MURAKAMI(5)
 (51) Int. Cl. A61K31/05, C07C39/17

PURPOSE: To provide an antiulcer agent containing cassigarol A as an active component, exhibiting strong antiulcer action and having a novel antiulcer mechanism.

CONSTITUTION: The objective agent can be produced by using the cassigarol A of formula as an active component, compounding with conventional medical excipient, binder, lubricant, fluidity improver, etc., and making a drug preparation by conventional process. It can be used in the form of capsule, tablet, granule, syrup, etc., at a dose of 20~250mg daily for adult in 1~3 divided doses in the case of oral administration. The enzymatic action of (H⁺+K⁺)-adenosine triphosphatase is inhibited by cassigarol to suppress the secretion of gastric juice and exhibit the antiulcer effect. Cassigarol A is a known compound separated from the heartwood of *Cassia garretiana* Craib which is a crude drug produced in Thailand.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-233212

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/70
A 61 L 15/03

識別記号

庁内整理番号

P-7417-4C
6971-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)9月19日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全7頁)

⑭ 発明の名称 貼付剤

⑯ 特 願 昭63-58815

⑰ 出 願 昭63(1988)3月11日

⑱ 発 明 者 中 川 隆 司 滋賀県大津市日吉台1丁目2番3号
⑱ 発 明 者 河 盛 唯 夫 大阪府堺市茶山台3丁目19番8号
⑱ 発 明 者 橋 本 通 有 大阪府三島郡島本町百山2番2号
⑲ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. 支持体の片面に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、

該粘着剤層中には、薬物、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル、および該薬物の吸収促進剤が均一に溶解して含有され、そして、

該吸収促進剤が、N-アシル-N-メチルグリシン、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミドのうちの少なくとも一種である、

貼付剤。

2. 前記粘着剤層の粘着基材が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび他の極性モノマーの共重合体を主成分とする特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤。

3. 前記極性モノマーがビニルピロリドンおよび／またはダイアセトンアクリルアミドである特

許請求の範囲第2項に記載の貼付剤。

4. 前記薬物が非ステロイド系抗炎症剤である特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物を経皮的に投与しうる貼付剤、特に該薬物の経皮吸収性を高めた貼付剤に関する。(従来の技術)

全身もしくは局部での薬効を得るために、経皮投与形の製剤である貼付剤を用い、薬物(生理活性物質)を皮膚を介して吸収させることが行われている。この経皮投与法は、従来の経口投与法に比べて利点が多い。例えば、薬物を経口投与すると、腸で吸収された薬物は肝臓へ循環して代謝を受けるため、その薬効を発揮する前にかなりの量が分解されてしまう。これに対して、経皮投与法では、吸収された薬物は体内の初回循環時に肝臓を通過しない。そのため、肝臓での代謝により薬効が大幅に減じるということがない。特に非ステロイド系抗炎症剤の場合は、経口投与すると胃腸

障害を生じやすいが、経皮投与ではこのような胃腸障害が生じにくいという利点を有する。薬物の吸収性をコントロールすれば、薬物が短時間に大量に吸収されるために起こる副作用を軽減することが可能となる。長時間にわたり一定の血中濃度を維持できれば薬物の投与回数を減らすこともできる。

しかし、貼付剤を用いて薬物を投与しても、該薬物が皮膚を透過しにくく生体利用率（バイオアベイラビリティ）が低くなる場合が多い。薬物の吸収性を高めるために吸収促進剤を含有する貼付剤が製造されている。吸収促進剤としては、一般に、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール、グリセリン、ジメチルスルホキシドなど数多くの化合物が用いられている。しかし、いずれの場合にも薬物の経皮吸収性は必ずしも良好とはいえない。薬物として上記非ステロイド系抗炎症剤を投与する場合については、ホスファチジルコリンなどのリン脂質を粘着剤中に含有させ、該非ステロイド系抗炎症剤の皮膚下に

おける貯留性を増大させて薬効を高める方法が、特開昭58-150508号公報および特開昭61-172833号公報に開示されている。リン脂質を添加することにより抗炎症効果はやや高くなるが、その効果は治療上満足を得ることができる程高くない。このように、薬物を効果的に吸収させる貼付剤はいまだ得られていないのが現状である。

（発明が解決しようとする課題）

本発明は上記従来の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、含有する薬物を効果的に皮膚を通じて吸収させる貼付剤を提供することにある。本発明の他の目的は、含有される薬物の経皮吸収性を高め、かつ皮膚に対する刺激性がなく生体に対して安全な吸収促進剤または吸収補助剤を含有する貼付剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、例えば、非ステロイド系抗炎症剤においては、局所および全身に対してその薬効を持続させることが可能である貼付剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、1日あたりの薬物投与回数を減らし、使用しやす

く、かつ患者のコンプライアンスを得ることのできる貼付剤を提供することにある。

（課題を解決するための手段）

本発明は、支持体の片面に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該粘着剤層中には、薬物、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル、および該薬物の吸収促進剤が均一に溶解して含有され、そして、該吸収促進剤が、N-アシル-N-メチルグリシン、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミドのうちの少なくとも一種であり、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の貼付剤の粘着剤層には、上記のように、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルが含有される。ここでいうレシチンとは、ホスファチジルコリン（狭義のレシチン）をはじめとし、自然界に広く分布するグリセリン脂質を指している。レシチンには、上記ホスファチジルコリンの他、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、

ホスファチジン酸などがある。これらのうちの一種以上を含有し、容易に入手し得るレシチン含有物としては、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加レシチンなどがある。

上記ソルビタン脂肪酸エステルは、炭素数10～26、好ましくは14～22の脂肪酸（飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸のいずれであってもよい）と、ソルビトールとのエステル化物である。それには、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエートなどがある。

これらのレシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルは、薬物の粘着基剤への溶解性を向上させ、後述の吸収促進剤との相乗効果により薬物の経皮吸収性を増強する。つまり吸収補助剤としての効果を有する。レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルは、後述の粘着基剤中に、それぞれの飽和溶解度を越えない範囲で含有される。その濃度は、粘着基剤の組成などにより異なる。

るが、通常、粘着基剤 100重量部に対して 0.5～50重量部、好ましくは 1～20重量部の範囲である。過少であると薬物の粘着基剤への溶解性が向上しない。また、後述の吸収促進剤との相乗効果により該薬物の経皮吸収を促進させる効果が充分に得られない。過剰であっても含有量に比例した薬物の経皮吸収促進効果は得られないばかりか、粘着剤の粘着力が低下するという欠点がある。レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル量は、粘着基剤の粘着力や該基剤中の薬物の拡散速度を低下させない範囲において、基剤に対する飽和濃度に近い高濃度であることが好ましい。

吸収促進剤としては、N-アシル-N-メチルグリシン(N-アシルサルコシン)、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミド(POE付加脂肪酸ジエタノールアミド)のうちの少なくとも一種が使用される。N-アシル-N-メチルグリシンとしては、ラウロイルサルコシン、ミリストイルサルコシン、パルミトイルサルコシン、オレオイルサルコシン

などが挙げられる。脂肪酸ジエタノールアミドとしては、ラウロイルジエタノールアミド、カプロイルジエタノールアミド、ミリストイルジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドなどがある。POE付加脂肪酸ジエタノールアミドとしては、ポリオキシエチレンラウロイルジエタノールアミド、ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドなどがある。

上記吸収促進剤は、粘着基剤中に、その飽和溶解度に近い濃度で含有されるのが好ましい。その濃度は粘着基剤の組成およびレシチンなどの量により異なるが、通常、基剤100重量部に対して0.2～30重量部、好ましくは0.5～15重量部の割合で含有される。過少であると薬物の経皮吸収促進効果が得られない。過剰であると粘着基剤の粘着性が低下し、皮膚表面に貼付した貼付剤が、例えば発汗により剥離しやすくなる。

使用される薬物(生理活性物質)は経皮投与により皮膚を透過し、局所的にもしくは全身的に薬効をもたらすものであればよく、特に限定されない。

い。例えば、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド類、抗高血圧剤、麻酔剤、抗真菌剤、抗てんかん剤、冠血管拡張剤、ホルモン剤および抗ヒスタミン剤が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症剤としては、ピロキシカム、フェニルブタゾン、アセチルサリチル酸、フルフェナム酸、メフェナム酸、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、スリダク、インドメタシン、ジクロフェナック、アルクロフェナック、フェンブエン、チノリジン、エモルファゾンなどがある。ステロイド類としては、プレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾールなどのコルチコステロイド類がある。抗高血圧剤としては、クロニジン、ニフェジピン、プロプラノロールなどがある。麻酔剤としては、リドカイン、ベシゾカインなどがある。抗真菌剤としては、クロトリマゾール、ペンタマイシンなどがある。抗てんかん剤としては、ニトラゼパム、メプロバメートなどがある。冠血管拡張剤としては、ニトログリセリン、イソソルビドジナイトレートなどが

ある。ホルモン剤としては、エストラジオールなどがある。抗ヒスタミン剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルイミダゾールなどがある。

これらの薬物は、粘着基剤中に、該薬物の飽和溶解度に近い濃度で含有されることが好ましい。薬物の配合量は、薬物の種類、粘着基剤の組成、レシチンなどの量、得られる貼付剤の使用目的などにより異なるが、少なくとも薬物の1日当りの常用量以上に含有させることが好ましい。例えば、薬物として非ステロイド系抗炎症剤を配合する場合には、後述の粘着基剤 100重量部あたり 0.1～40重量部、好ましくは 0.5～10重量部の割合で配合される。薬物の量が過少であると充分に薬効が得られず、かつ薬効の持続効果が得られない。過剰であると薬物が粘着剤層から析出し、粘着力が低下する。

本発明の貼付剤の粘着基剤としては、貼付剤を常温で皮膚に長時間固定しうる粘着力があれば充分であり、特に限定されない。例えばアクリル系、

ゴム系、シリコン樹脂系などの粘着剤が使用され得、通常、アクリル系およびゴム系の粘着剤が用いられる。

アクリル系粘着剤では、その粘着物性などから、特に、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む重合体および/または共重合体(他の極性モノマーを共重成分として含む共重合体を包含する)が好適に用いられる。上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレートなどがある。上記他の極性モノマーとしては(メタ)アクリル酸、ビニルピロリドン、ジアセトンアクリルアミド、(ポリ)エチレングリコール(メタ)アクリレート、(ポリ)プロピレングリコール(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレートなどの親水性を有するモノマーがある。

アクリル系粘着剤のうちでは、特に、(メタ)

アクリル酸アルキルエステルと、ビニルピロリドンおよび/またはジアセトンアクリルアミドとの共重合体が好適に用いられる。このような共重合体に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、特に、ブチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレートなどが好適である。ビニルピロリドンおよび/またはジアセトンアクリルアミドは、上記共重合体中に通常、5~50重量%、好ましくは10~40重量%の範囲で含有される。50重量%を越えると共重合体が固くなり粘着性がやや低下する。

ゴム系粘着剤としては、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、ポリブテン、ポリイソブレン、ブチルゴム、天然ゴムなどが挙げられる。シリコン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコンゴムが用いられる。

上記粘着剤中には必要に応じて各種配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン

-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着性付与剤；液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤；充填剤；老化防止剤；が添加される。

貼付剤の支持体としては、貼付剤に通常利用される支持体が用いられる。このような支持体としては、ポリエチレン、ポリエステル、ポリアミド、ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、アルミニウムなどであるフィルム；これらのラミネートフィルム；不織布などが挙げられる。

上記支持体表面に薬物と、吸収促進剤と、吸収補助剤(レシチンおよび/またはソルビタン脂肪酸エステル)とを含有する薬物含有(粘着剤)層が形成されて貼付剤が得られる。粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法など種々の塗工法が用いられる。なかでも溶剤塗工法が好適である。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、粘着基剤を適当な溶媒で稀釈し、

これに薬物、吸収促進剤、吸収補助剤さらに必要に応じて配合剤を加えて均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずに、シリコン樹脂などをコーティングした剥離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。上記溶剤としては、粘着基剤、薬物、吸収促進剤、吸収補助剤などの種類に応じて適宜選択される。例えば、酢酸エチル、シクロヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、メタノール、エタノールなどが用いられる。上記剥離紙としては、ポリエステルフィルム、ポリエチレンコート上質紙、ポリオレフィンコートグラシン紙、ポリプロピレンフィルムなどの片面にシリコン離型処理を施したフィルムが用いられる。このような剥離紙は、使用時まで貼付剤の粘着剤層表面を保護するために使用される。ホットメルト塗工法では、上記溶剤塗工法における溶剤を使用せず、代わりに加熱により粘着基剤、薬

物などを均一に溶解させて支持体や剥離紙上に塗工が行われる。粘着剤層の厚みも使用目的により異なるが、通常、約30 μ m～約2mmである。30 μ mを下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。2mmを上まわると、特に溶剤塗工の場合は、溶剤を除去するのが難しくなる。薬物放出性も低下する。

(作用)

本発明の貼付剤を皮膚表面に密着させると含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収される。その詳細な機構は不明であるが、第1には、吸収促進剤が皮膚に作用し、その蛋白質を変性させ、含水率を上昇させて軟化させるためと考えられる。そのため、通常、薬物を透過しにくい皮膚表面の角質層も軟化して含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収されると考えられる。さらに第2には、含有されるレシチンおよび/またはソルビタン脂肪酸エステルが効果が増げられる。これらの化合物が存在すると粘着剤中における薬物の溶解性が高くなる。そのため、粘着剤中に高濃度の薬物

を含有させることが可能となる。特に上記吸収促進剤と相乗的に作用し、薬物の経皮吸収性を著しく改善する。例えば、非ステロイド系抗炎症剤の場合においては、抗炎症作用を局所のみならず、全身的に長期間にわたり発現させることができる。経口投与を行わせないため、消化器障害を起こすことがない。

このように、本発明の貼付剤を用いると、薬物の1回投与量を増加させることが可能であり、かつ薬物放出が持続的になされるため1日あたりの投与回数を減らすことが可能であり、患者のコンプライアンスが得られる。さらに、本発明に用いられる吸収促進剤および吸収補助剤（レシチンなど）は皮膚に対する刺激性がなく安全性が高い。吸収促進剤や補助剤自体が副作用を生じることなく、含有される薬物を変性させることもない。基剤との相溶性にも優れ、調製後の貼付剤から薬物が析出することもない。

(実施例)

以下に本発明を実施例について説明する。

実施例1

(A) 貼付剤の調製：2-エチルヘキシルアクリレートおよびビニルピロリドン（モル比65：35）を酢酸エチル中、ラウロイルパーオキサイドを触媒として重合し、固形分35%、重量平均分子量72万の共重合体溶液を得た。この溶液を乾燥して得た共重合体（粘着基剤）100重量部、ピロキシカム7重量部、大豆レシチン5重量部およびラウロイルサルコシン5重量部を塩化メチレン330重量部に加え、均一に溶解させた。この溶液をポリエチレンラミネートグラシン剥離紙上に延展し、60℃で乾燥し、厚み80 μ mの粘着剤層を形成した。粘着剤層は微黄色透明であった。この粘着剤層に、支持体として、ポリエステルフィルムおよびエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムでなるラミネートフィルムを密着させ、剥離紙を有する貼付剤を得た。

(B) 貼付剤の評価

①薬物の溶解性評価：次に示す方法により薬物の溶解性評価を行なった。その結果を下表に示す。

後述の実施例2～4および比較例1～5の結果もあわせて下表に示す。薬物の析出が認められない場合には、薬物は粘着剤層中に飽和溶解度以下の割合で含有され、析出が認められる場合には、薬物は粘着剤層中に飽和溶解度以上の割合で含有されると判断される。

薬物の溶解性評価：貼付剤を60℃にて2週間保存する。調製時に透明であった粘着剤層表面もしくは粘着剤層中に薬物の結晶（析出物）が認められるか否かを観察する。

②薬物の吸収性評価：(A)項で得られた貼付剤を用い、in vitro拡散セルによる薬物透過性試験を行なった。24時間後の薬物透過率（%）を下表に示す。この薬物透過率は、貼付剤を24時間にわたって貼付した場合に経皮吸収される薬物量の目安となる。薬物吸収量の指標は、投与薬物量×薬物透過率で示される。後述の実施例2～4および比較例1～5の結果もあわせて下表に示す。試験法は次のとおりである。

in vitro拡散セルによる薬物透過率測定法：

開口径が25mmのフランチ形拡散セルを準備する。フランチ形拡散セルのレセプター部にはpH 7.2に調整したリン酸緩衝液を入れ、その外壁部には37℃の温水を循環させてレセプター部の温度を一定に保つ。ヌードマウスの背部摘出表皮(約3cm²)に貼付剤の試験片を貼付し、該表皮をセルに装着する。皮膚とレセプター液面との間に気泡が入らないように注意してレセプター液を満たす。24時間後にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィにより薬物濃度を測定し、下記式から薬物透過率を算出する。

$$\text{薬物透過率}(\%) = \frac{\text{薬物濃度} \times \text{レセプター容量}}{\text{試験片に含有される薬物量}} \times 100$$

実施例 2

天然ゴム45重量部、ポリテルペン樹脂45重量部、液状ポリイソブレン10重量部、フルルビプロフェン0.5重量部、大豆レシチン5重量部およびラウロイルサルコシン5重量部をトルエン670重量部

に溶解させ、この溶液を用いて実施例1と同様に貼付剤の調製を行った。

実施例 3

2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレートおよびドデシルアクリレート(モル比8:1:1)を酢酸エチル中でラウロイルパーオキサイドを用いて重合させ、固形分60%、重量平均分子量107万の共重合体溶液を得た。この溶液167重量部に、インドメタシン1重量部、ソルビタントリオレート5重量部、ラウロイルジエタノールアミド1.5重量部、ミリスチン酸イソプロピル15重量部を均一に溶解させ、実施例1に準じて粘着剤層の厚み50μmの貼付剤を得た。

実施例 4

ビロキシカムの量を8.7重量部とし、そしてラウロイルサルコシンの量を10重量部としたこと以外は実施例1と同様である。

比較例 1

ラウロイルサルコシンを用いなかったこと以外

は実施例1と同様である。

比較例 2

ビロキシカムの使用量を5重量部とし、かつ大豆レシチンおよびラウロイルサルコシンを用いなかったこと以外は実施例1と同様である。

比較例 3

2-エチルヘキシルアクリレートおよびアクリル酸(モル比98:2)を実施例1に準じて重合させ、固形分35%、重量平均分子量45万の共重合体溶液を得た。この溶液286重量部にビロキシカム1重量部を加え均一に溶解し、実施例1に準じて貼付剤を得た。

比較例 4

ソルビタントリオレートおよびラウロイルジエタノールアミドを用いなかったこと以外は実施例3と同様である。

比較例 5

大豆レシチンを用いず、ラウロイルサルコシンの量を10重量部としたこと以外は実施例1と同様である。

表

	粘着基剤	薬物	吸収補助剤	吸収促進剤	その他の添加剤	薬物の析出	薬物透過率(%)
実施例 1	SR(100)	ビロキチン(7)	大豆レシチン(5)	チロシド(5)	—	なし	15.0
実施例 2	SR(100)	768ビプロフェン(0.5)	大豆レシチン(5)	チロシド(5)	—	なし	16.2
実施例 3	SDK(100)	インドメタゾン(1.5)	ソルビタン脂肪酸エステル(5)	チロシド(1.5)	ミリスチン酸イソプロピル(15)	なし	22.6
実施例 4	SR(100)	ビロキチン(8.7)	大豆レシチン(5)	チロシド(10)	—	なし	23.8
比較例 1	SR(100)	ビロキチン(7)	大豆レシチン(5)	—	—	なし	6.4
比較例 2	SR(100)	ビロキチン(5)	—	—	—	有	4.4
比較例 3	BA-AA(100)	ビロキチン(1)	—	—	—	有	4.1
比較例 4	SDK(100)	インドメタゾン(1.5)	—	—	ミリスチン酸イソプロピル(15)	有	—
比較例 5	SR(100)	ビロキチン(7)	—	チロシド(10)	—	有	17.3

SR: 2-エチルヘキシルアクリレートおよびビニルピロリドンの共重合体(モル比 65:35);
重量平均分子量 72万

ゴム: 天然ゴム、ポリチレン樹脂および液状ポリイソプロピレンの混合物(重量比100:100:20)

SDK: 2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレートおよびドデシルメタクリレートの共重合体(モル比 8:1:1)

BA-AA: 2-エチルヘキシルアクリレートおよびアクリル酸の共重合体(モル比 98:2)

() 内は重量比を示す。

表から、レシチンまたはソルビタン脂肪酸エステル、および特定の吸収促進剤を基剤中に含有する本発明の貼付剤は両者の相乗効果により薬物の経皮吸収性に優れることがわかる。これに対して、両者を含有しない貼付剤(比較例2および3)においては薬物の経皮吸収性に劣る。大豆レシチンのみを含む貼付剤(比較例1)においては、薬物の吸収性はやや改善されるが、本発明の貼付剤の場合に比較すると低い。ラウロイルサルコシンを大量に含有する比較例5においては、薬物の経皮吸収性には優れるが、長期間の保存により薬物が析出することが明らかである。

(発明の効果)

本発明によれば、このように、レシチンおよび/またはソルビタン脂肪酸エステル、そして特定の吸収促進剤を粘着基剤中に含有し、薬物の経皮吸収性に極めて優れた貼付剤が得られる。薬物の吸収性に優れるため薬物の1回投与量を増加させることが可能である。薬物放出が持続的になされるため、1日あたりの投与回数を減らすことがで

きる。用いられる吸収促進剤およびレシチンなどの吸収補助剤は皮膚に対する刺激性がないため、長時間貼付してもかぶれが生じない。吸収促進剤や吸収補助剤が副作用を示すこともない。さらにこれらが原因となって薬物を変質させることもなく、薬物が析出したり、粘着物性が低下することもない。このような貼付剤においては種々の薬物を経皮吸収させることができ、該貼付剤を用いたときの治療効果も高い。そのため、含有される薬物の種類により各種の医療用に利用されうる。

以上

出願人 積水化学工業株式会社

代表者 廣田 肇